

**VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR OPTIMALEN
BESTIMMUNG DER PARAOXONASETYPEN IM
MENSCHLICHEN SERUM MIT VERSCHIEDENEN SUBSTRATEN**

von
Ulrich Megerle
aus
Obernsees

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. H.-B. Wuermeling

**VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR OPTIMALEN
BESTIMMUNG DER PARAOXONASETYPEN IM
MENSCHLICHEN SERUM MIT VERSCHIEDENEN SUBSTRATEN**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Ulrich Megerle
aus
Obernsees

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs
Medizin der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt

Koreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Februar 1975

Meinen Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	4
II. Problemstellung	7
III. Experimenteller Teil	
1. Methodik zur Messung der Serum-Cholinesteraseaktivität mit Acetylcholinchlorid und Butyrylcholinjodid als Substraten (in der Warburg-Apparatur)	
a. Gewinnung des Serums	9
b. Angewandtes Meßverfahren	9
c. Inkubation mit E 600 (Paraoxon)	9
d. Messung der Cholin- esteraseaktivität	10
2. Versuchsergebnisse	12
3. Auswertung	18
IV. Diskussion und Zusammenfassung	19
V. Literaturverzeichnis	21

I. Einleitung

Zur Charakterisierung der Toxizität von Alkylphosphaten wird oft die molare Konzentration an Wirkstoff angegeben, die in der Lage ist, die Aktivität von Cholinesterasen auf die Hälfte zu erniedrigen (I_{50}). Dieser Wert ist von der Art der Cholinesterase sowie auch den Versuchsbedingungen abhängig. Für E. 600 (O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-phosphat) und Serumcholinesterasen sind in der Literatur Werte entsprechend Tabelle I genannt.

Tabelle I

I_{50} - Werte für Serumcholinesterasen verschiedener Herkunft (aus der Literatur)

Herkunft des Serums	I_{50}	Autor
?	$1,4 \times 10^{-7}$	Schrader (1963)
Pferd	$1,4 \times 10^{-7}$	Heath (1961)
Ratte	$2,63 \times 10^{-8}$	Heath (1961)
?	$1,26 \times 10^{-7}$	Heath (1961)
Mensch	$0,87 \times 10^{-8}$	Rosival u. Mitarb. (1959)

Geldmacher-v.Mallinckrodt und Lindorf (1969) sowie Geldmacher-v.Mallinckrodt, Rabast und Lindorf (1969) haben nach Inkubation menschlicher Serum-

cholinesterase mit E 600 unterschiedliche Vergiftungsgrade des Fermentes durch den Hemmstoff festgestellt. Bei Messung der Cholinesteraseaktivität von 75 menschlichen Seren nach Inkubation mit E 600 in $3,2 \times 10^{-8}$ molarer Konzentration fanden sie unabhängig von der Ausgangsaktivität eine Aufteilung in drei Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher Restaktivität (siehe Tabelle II).

Tabelle II

Restaktivität in % der Normalaktivität nach Vergiftung von 75 menschlichen Serumproben mit E 600 ($c = 3,2 \times 10^{-8}$ molar), und Aufteilung in drei Gruppen.

Gruppe	Anzahl der Personen	Restaktivität in % d. Normalaktivität
I	38	0 - 5,5 (niedrig)
II	22	12 - 22 (mittel)
III	15	29 - 51 (hoch)

Die gefundenen Unterschiede in der Restaktivität der Serum-Cholinesterasen nach Inkubation in vitro mit E 600 (O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-phosphat) in bestimmter Konzentration werfen eine Reihe von Fragen auf, besonders nach den Ursachen, der Verteilung in der Bevölkerung und einer eventuellen genetischen Bedingtheit. Wie Geldmacher-

v.Mallinckrodt, Baumgartner, Pétényi, Burgis, Lindorf und Metzner (1972) bei 50 Versuchspersonen zeigten, besteht zwischen Serumcholinesterase-Restaktivität nach Vergiftung mit E 600 und der Aktivität der Serum-Arylesterase (Paraoxonase E.C.3.1.1.2.) eine hochsignifikante Korrelation derart, daß eine hohe Cholinesterase-Restaktivität einer hohen Paraoxonase-Aktivität entspricht. Nach Geldmacher-v.Mallinckrodt, Pétényi, Flügel, Burgis, Dietzel, Metzner, Nirschl und Renner ist die menschliche Serum-Paraoxonase ein sehr spezifisches Enzym, das schon auf geringfügige Veränderungen am Substratmolekül reagiert. Geldmacher-v.Mallinckrodt, Lindorf, Pétényi, Flügel, Fischer und Hiller haben wahrscheinlich gemacht, daß die menschliche Serum-Paraoxonase einen genetisch bedingten Polymorphismus aufweist. Wie Untersuchungen an 35 Familien mit 52 Kindern ergaben, folgt dieser wahrscheinlich einem einfachen 2-Allele-Modell.

II. Problemstellung

Typenverteilung und Genetik der menschlichen Serum-Paraoxonase müssen noch an wesentlich größeren Kollektiven untersucht werden. Nach Geldmacher-v.Mallinckrodt, Lindorf, Pétényi, Flügel, Fischer und Hiller (1972) ist die Bestimmung der Paraoxonasetypen über die Serumcholinesterase-Restaktivität nach Vergiftung mit E 600 besser geeignet als die direkte Messung der Paraoxonaseaktivität über aus E 600 freigesetztem p-Nitrophenol nach Krisch (1968). Für die Abgrenzung der Gruppen über die Restaktivität der Serum-Cholinesterase ist eine sichere Bestimmung ohne Mitwirkung von Erythrozyten-Acetylcholinesterase nötig.

Bei einem fraglich hämolytischen Serum ist bei Verwendung von Acetylcholinchlorid die Spaltung des Substrates auch durch die Erythrozyten-Cholinesterase möglich. Hierdurch können Unterschiede in der Restaktivität der Serum-Cholinesterase nach Inkubation mit E 600 (Paraoxon) vorgetäuscht werden. Um eine derartige Interpretation der von Geldmacher-v.Mallinckrodt und Lindorf (1969) an 75 Seren beobachteten Effektes auszuschließen, mußten parallele Versuche unter Verwendung von Butyrylcholinjodid als Substrat gemacht werden.

In der Literatur wird die Meinung vertreten, daß das physiologische Substrat der Serum-Cholinesterase keinesfalls Acetylcholin sei. In Frage käme als Substrat Butyrylcholin, da Whittaker (1968) beobachtete, daß kein anderes Substrat so schnell wie Butyrylcholin durch die Serum-Cholin-

esterase abgebaut wird.

Nun lag es nahe zu prüfen, ob die unterschiedliche Reaktion der Serum-Cholinesterase nach Vergiftung mit E 600 in $c = 3,2 \times 10^{-8}$ molarer Konzentration abhängig ist von dem Substrat für die Serum-Cholinesterase, und ob eine Spaltung von Butyrylcholin unter Umständen sogar zu einer besseren Differenzierung der Typen führen würde, worauf schon Lindorf (1971) in einigen orientierenden Versuchen hingewiesen hatte.

Aufgabe der vorliegenden Untersuchungen war es, bei Seren von 17 Personen (14 Männer und 3 Frauen, Zufallsauswahl unter Blutspendern der Erlanger Blutbank) einen Vergleich der mit den beiden Substraten Acetylcholinchlorid und Butyrylcholinjodid erhaltenen Werte anzustellen und sie auf Korrelation zu prüfen.

III. Experimenteller Teil

1. Methodik zur Messung der Serum-Cholinesteraseaktivität mit Acetylcholinchlorid und Butyrylcholinjodid als Substrate (in der Warburg-Apparatur).

a. Gewinnung des Serums

Es wurde Erwachsenen 20 ml Blut entnommen, dies etwa eine 1/2 Stunde nach Entnahme 15 min bei 1600 Umdrehungen/min zentrifugiert, wobei das überstehende Serum nicht hämolytisch werden durfte. Das erhaltene Serum wurde sofort abgetrennt und spätestens nach zwei Tagen die erste Messung durchgeführt.

b. Angewandtes Meßverfahren

Die Serum-Cholinesteraseaktivität wurde in einer Warburg-Apparatur Typ V 85 der Firma Braun, Melsungen, mit der manometrischen Methode von Ammon (1934) in der Modifikation von Friedburg und Sakai (1958), jedoch bei einem pH-Wert von 7,2 bestimmt. Die Bedingungen der Inkubation mit E 600 wurden auf die nachfolgende Aktivitätsmessung abgestimmt.

c. Inkubation mit E 600 (Paraoxon)

Für die Vergiftung der Serum-Cholinesterase wurden 1 µl E 600 auf 90 ml Wasser gegeben. Je 10 ml dieser Lösung wurden dann zu 13,5 ml der als Verdünnungslösung verwendeten Salzlösung ge-

bracht. Diese Verdünnungslösung war eine Mischung aus 10 Teilen einer 0,9 % igen NaCl-Lösung und 3 Teilen einer 1,26 % igen NaHCO_3 -Lösung. Vor Gebrauch wurde sie mit einem Gasgemisch aus 5% CO_2 und 95% N_2 durchströmt.

Zur Vergiftung wurden 0,15 ml Serum mit 1,35 ml der E 600-haltigen Verdünnungslösung verdünnt. Die E 600-Konzentration war $c = 3,2 \times 10^{-8}$ molar.

Die Ansätze wurden sofort in ein Wasserbad von 37°C gebracht. Von den Inkubationsansätzen wurden je 0,5 ml in die Anhangsbirne eines Warburggefäßes gegeben, das im Reaktionsraum 1,5 ml einer 0,5 % igen wässrigen Lösung von Acetylcholinchlorid bzw. einer 0,546 % igen Lösung von Butyrylcholinjodid enthielt. Die Warburggefäße wurden nun am Manometer angeschlossen und in ein Wasserbad von 37°C gebracht. Anschließend wurden alle Manometer 20 min lang mit oben angeführtem Gasgemisch begast. Nach dem Begasen wurde noch so lange bei 37°C inkubiert, bis eine Gesamtinkubationsdauer von 60 min erreicht war. Der pH-Wert lag während der Inkubation bei etwa 7,7 (Süllmann, 1964).

d. Messung der Cholinesteraseaktivität

Nach beendeter Inkubation wurde die Serumverdünnung der Anhangsbirne in den Reaktionsraum der Warburggefäße gekippt. Der pH-Wert lag nun bei 7,2 (Süllmann, 1964)

Es wurde bei geöffneten Hähnen 3 min. geschüttelt (Schüttelfrequenz 100/min.) und anschließend die Manometerhähne geschlossen. Der Manometerstand wurde sodann 30 min. (Butyrylcholinjodid) bzw. 1 Std. (Acetylcholinchlorid) lang abgelesen.

Die Seren wurden in Doppelbestimmungen mit und ohne E 600 und sowohl mit Acetylcholinchlorid als auch mit Butyrylcholinjodid als Substraten auf ihre Restaktivität getestet. Zur Kontrolle liefen je Versuch auch zwei Leerwerte mit, in welchen die Anhangsbirne des Kölbchens nur Verdünnungslösung enthielt, wodurch die Eigenhydrolyse der beiden Substrate erfaßt wurde. Insgesamt konnte in einem Versuchsablauf ein Serum mit jeweils zwei Leerwerten, zwei unvergifteten und zwei vergifteten Ansätzen auf seine Restaktivität geprüft werden.

Es wurde darauf geachtet, daß der Anstieg der Manometersäulen linear erfolgte. War diese Forderung erfüllt, wurden die 30 min.-Werte bzw. 60 min.-Werte der Doppelmessung mit den jeweils entsprechenden Manometerkonstanten (Süllmann, 1964) multipliziert. Ebenso wurde der Leerwert errechnet. Sodann wurde jeweils das arithmetische Mittel beider Wertpaare gebildet und der Leerwert von der Fermentmessung abgezogen.

Die Angabe der Aktivität erfolgt in $\mu\text{l CO}_2/60 \text{ min.}$ bezogen auf 0,15 ml Serum (Acetylcholinchlorid) bzw. $\mu\text{l CO}_2/30 \text{ min.}$ bei Butyrylcholinjodid.

2. Versuchsergebnisse

Die an den 17 Personen gewonnenen Versuchsergebnisse sind in Tabelle III zusammengefaßt.

Für spätere Auswertungen wurden außerdem, soweit bekannt, die Blutgruppen in den Systemen ABO und Dd angegeben (Tabelle IV).

Eine graphische Darstellung über den Vergleich der mit den beiden Substraten gewonnenen Werte ist in Abb. I gegeben.

Tabelle III

Versuchsergebnisse der Messungen der Serumcholinesterase-
aktivität mit den beiden Substraten Acetylcholinchlorid
und Butyrylcholinjodid ohne und mit Vergiftung mit E 600
bei 17 Versuchspersonen

Versuchspersonen	Restaktivität in % der Normalaktivi- tät nach Vergiftung		Mittelwert der Restaktivität in % der Normalaktivität nach Vergiftung	
	Substrate		Substrate	
	Acetyl- cholin- chlorid	Butyryl- cholin- jodid	Acetyl- cholin- chlorid	Butyryl- cholin- jodid

Niedriger Typ = Gruppe I

Schmitt		a. 0,6	a. 0,1	0,9	2,2
Gerda	50 J	b. 1,1	b. 4,3		
Winkelmann		a. 1,5	a. 1,4	1,2	0,7
Alfred	23 J	b. 0,8	b. 0,0		
Schmitt		a. 1,9	a. 0,5	1,5	0,9
Georg	35 J	b. 1,1	b. 1,1		

Bindl		a. 1,1	a. 4,4	2,7	4,2
Georg	25 J	b. 4,3	b. 4,1		
Lohse-Busch		a. 2,6	a. 2,8	3,4	3,7
Henning	23 J	b. 4,2	b. 4,5		
Schwarm		a. 3,3	a. 7,0	3,4	5,4
Konrad	41 J	b. 3,5	b. 3,7		
Pruchnow		a. 4,6	a. 5,5	4,6	5,2
Heinz	34 J	b. 4,5	b. 4,8		

Mittlerer Typ = Gruppe II

Barth		a. 12,0	a. 12,6	11,0	11,2
Rudolf	25 J	b. 9,9	b. 11,0		
Batz		a. 11,0	a. 15,0	11,1	14,5
Grete	51 J	b. 11,2	b. 14,0		
Wegner		a. 11,2	a. 10,9	11,9	12,4
Heinz	48 J	b. 12,6	b. 13,9		
Libesch		a. 16,0	a. 19,8	16,0	20,7
Gertrud		b. 17,1	b. 21,6		
Hönekopp		a. 20,0	a. 21,1	19,8	19,8
Elmar	30 J	b. 19,5	b. 18,5		
Opitz		a. 22,9	a. 20,9	21,6	22,1
Ulrike	18 J	b. 20,2	b. 23,2		

Dallmann		a. 24,7	a. 21,4		
Werner	52 J	b. 21,0	b. 19,8	22,8	20,6

Hoher Typ = Gruppe III

Hagen		a. 38,7	a. 36,4		
Georg	41 J	b. 34,2	b. 29,1	36,4	32,9
Strobel		a. 37,0	a. 39,2		
Günther	23 J	b. 35,8	b. 41,9	36,4	40,5
Megerle		a. 42,2	a. 50,7		
Ulrich	25 J	b. 50,7	b. 49,2	46,5	50,5

Tabelle IV

Blutgruppen,
Normalaktivität der untersuchten Seren
in $\mu\text{l CO}_2$

Substrate:

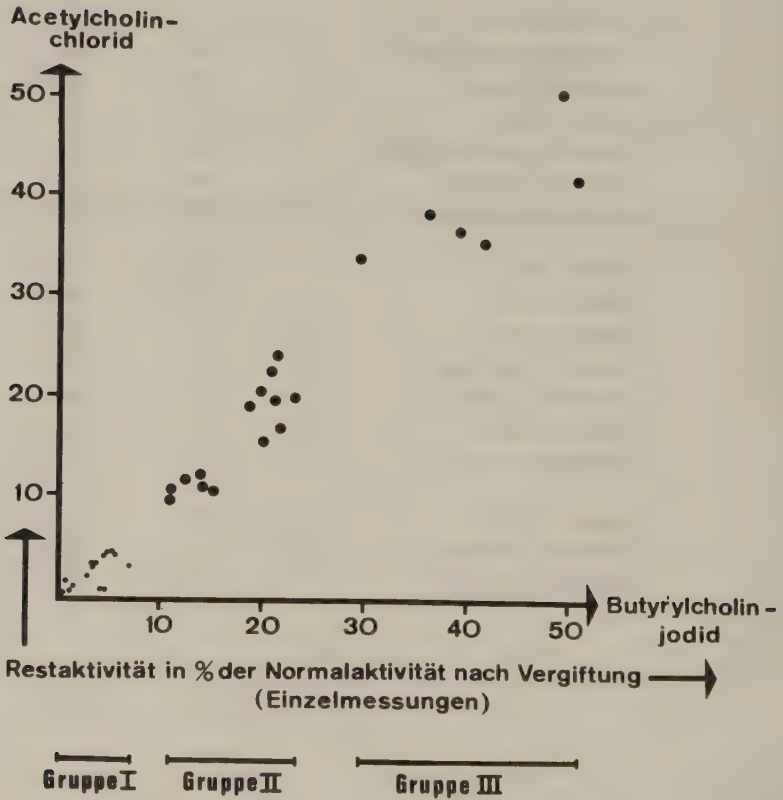
A = Acetylcholinchlorid gemessen nach 60 min

B = Butyrylcholinjodid gemessen nach 30 min

		A	B
Schmitt Gerda	O +	95	98
Winkelmann Alfred	O +	148	147
Schmitt Georg	O +	188	170
Bindl Georg	A +	128	111
Lohse-Busch Henning	A +	201	188
Schwarm Konrad	A +	186	182
Pruchnow Heinz	A +	177	175
Barth Rudolf	O -	203	183
Batz Grete	A +	181	191
Wegner Heinz	A +	191	196
Libesch Gertrud	A +	163	151
Hönekopp Elmar	O -	151	149
Opitz Ulrike	AB +	161	152
Dallmann Werner	O +	178	185
Hagen Georg	O +	199	196
Strobel Günther	A +	186	174
Megerle Ulrich	O +	156	148

Abbildung I

Vergleichende Darstellung der mit den beiden Substraten Acetylcholinchlorid und Butyrylcholinjodid erhaltenen Restaktivitäten nach Vergiftung mit E 600 bei 17 menschlichen Seren



3. Auswertung

Die einzelnen Typen ließen sich unter Verwendung von Acetylcholinchlorid und Butyrylcholinjodid gut unterscheiden, wobei die Gruppe niedriger E 600-spaltender Aktivität mit dem Substrat Acetylcholinchlorid eine durchschnittliche Restaktivität von 2,5 %, die mittlere Gruppe eine durchschnittliche Restaktivität von 16,3 % und die hohe Gruppe eine von durchschnittlich 39,7 % aufwies. Bei den parallel durchgeführten Versuchen mit Butyrylcholinjodid als Substrat ergaben sich für Gruppe I der durchschnittliche Wert von 3,2 %, für Gruppe II 17,3 % und für Gruppe III 41,3 %.

Die Meßwerte bei Verwendung von Acetylcholinchlorid und Butyrylcholinjodid zeigen starke Korrelation. Der Korrelationskoeffizient beträgt $r = 0,9886$, das heißt, daß an Stelle von Acetylcholinchlorid als Substrat ebensogut Butyrylcholinjodid verwendet werden kann.

IV. Diskussion und Zusammenfassung

Die von Geldmacher-v.Mallinckrodt, Lindorf und Rabast (1969) gefundenen Unterschiede in der Vergiftbarkeit menschlicher Serum-Cholinesterasen mit E 600 (Paraoxon) (O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-phosphat), machten schon bei der relativ geringen Zahl (75) der untersuchten Seren eine Einteilung in drei Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher Restaktivität möglich. Ursache hierfür ist wohl eine unterschiedlich große Paraoxonase-Aktivität, die über die Cholinesterase-Restaktivität sehr sicher zu bestimmen ist (Geldmacher-v.Mallinckrodt, Baumgartner, Pétényi, Burgis, Lindorf und Metzner (1972)).

Da bei einem fraglich hämolytischen Serum Unterschiede in der Restaktivität der Serum-Cholinesterasen nach Inkubation mit E 600 (Paraoxon) durch die Spaltung von Acetylcholinchlorid durch die Erythrozyten-Cholinesterase möglich sind, machte ich parallele Versuche unter Verwendung von Acetylcholinchlorid und Butyrylcholinjodid als Substrat.

Die Restaktivität der Serum-Cholinesterase bei Verwendung von Butyrylcholinjodid als Substrat nach Vergiftung mit E 600 in $3,2 \times 10^{-8}$ molarer Konzentration von 17 Seren unbekannter E 600-spaltender Aktivität im Serum ließ gut die drei unterschiedlichen Typen deutlich werden. Die Methodik bietet den Vorteil, daß bei gleicher Serummenge (0,15 ml) die CO_2 Entwicklung mehr als das Doppelte beträgt als bei Acetylcholinchlorid und so die Meßdauer auf die Hälfte der Zeit ver-

kürzt werden kann. Durch die Substratspezifität der Erythrozyten-Cholinesterase gegen Acetylcholinchlorid kann selbst in einem hämolytischen Serum bei Verwendung von Butyrylcholinjodid als Substrat die unterschiedliche Aktivität des E 600 spaltenden Fermentes im Serum sicher nachgewiesen werden. Der ermittelte Korrelationskoeffizient beträgt $r = 0,9886$.

Die von Geldmacher-v.Mallinckrodt, Lindorf und Rabast (1969) gefundenen Unterschiede in der Vergiftbarkeit menschlicher Serum-Cholinesterasen mit dem Alkylphosphat E 600, die schon bei der geringen Anzahl der untersuchten Seren eine Einteilung in drei Gruppen möglich machten, sind wahrscheinlich genetisch gesteuert.

Familienuntersuchungen zur Klärung dieser Frage und auch die Festlegung der Verteilung der drei Paraoxonasetypen in der Bevölkerung sind mit Butyrylcholinjodid als Substrat der Cholinesterase schneller und sicherer möglich als mit Acetylcholinchlorid.

V. Literaturverzeichnis

1. Ammon, R.:

Die fermentative Spaltung des Acetylcholins.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 233, 486 (1934)

2. Friedberg, K. D. und F. Sakai:

Spezifischer Nachweis von Vergiftungen mit Alkylphosphaten (E 600, E 605, Systox) im Blut und Hirngewebe mit Hilfe eines fermentreaktivistierenden Antidots (Pyridin-Aldoxim-Methyljodid, PAM).
Dtsch.Z. ges. gerichtl. Med. 47, 580 (1958)

3. Geldmacher-v.Mallinckrodt, M., Baumgartner W., Pétényi M., Burgis H., Lindorf H.H., und Metzner H.:

Korrelation zwischen der unterschiedlichen Vergiftbarkeit der Serum-Cholinesterase durch E 600 und der Aktivität des E 600-spaltenden Enzym-Systems in menschlichen Seren.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 353, 217 (1972)

4. Geldmacher-v.Mallinckrodt M. und Lindorf H.H.:

Unterschiedliche Reaktion menschlicher Serum-Cholinesterasen mit Alkylphosphaten.
Vortrag auf der 48. Tagung der deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin in Berlin,
6. - 9.10.1969

5. Geldmacher-v.Mallinckrodt M., Lindorf H.H.,
Pétényi M., Flügel M., Fischer Th. und
Hiller Th.:
Genetisch determinierter Polymorphismus der
menschlichen Serum-Paraoxonase (EC 3.1.1.2.).
Humangenetik 17, 331 (1973)
6. Geldmacher-v.Mallinckrodt M., Pétényi M.,
Flügel M., Burgis H., Dietzel B., Metzner H.,
Nirschl H. und Renner O.:
Zur Spezifität der menschlichen Serum-Para-
oxonase.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 354,
337 (1973)
7. Geldmacher-v.Mallinckrodt M., Rabast U.,
Lindorf H.H.:
Unterschiedliche Reaktion menschlicher Serum-
Cholinesterasen mit E 600 (O,O-Diäthyl-O-
(p-nitrophenyl)-phosphat).
Arch. Toxikol. 25, 223 (1969)
8. Heath D.F.:
Organophosphorus poisons.
Oxford-London-New York-Paris: Pergamon 1961
9. Kimmerle G., Lorke D.:
Die Toxikologie der insektiziden Phosphor-
säureester.
Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer 21, 111
(1968)

10. Krisch K.:

Enzymatische Hydrolyse von Diäthyl-p-nitrophenyl-phosphat (E 600) durch menschliches Serum.

Z. klin. Chem. klin. Biochem. 6, 41 (1967)

11. Lindorf H.H.:

Untersuchungen zur Ursache der unterschiedlichen Reaktion menschlicher Serum-Cholinesterasen mit E 600 (O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-phosphat.

Dissertation Erlangen (1971)

12. Lindorf H.H.:

Die Hemmung der menschlichen Serum-Pseudo-cholinesterase (EC 3.1.1.8.) in vitro durch E 600 und ihre Reaktivierbarkeit mit PAM unter Berücksichtigung von Temperatur, Zeit und fermentativer E 600-Spaltung.

Dissertation Erlangen (1972)

13. Marquardt J.:

Untersuchungen über die Cholinesterase-Restaktivität von 50 menschlichen Seren bei Vergiftung mit E 600 unter Verwendung von Butyrylcholinjodid als Substrat.

Dissertation Erlangen (1973)

14. Obiri F.:

Untersuchungen zur quantitativen Erfassung der unterschiedlichen Reaktion menschlicher Serum-Cholinesterasen mit E 600 (O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-phosphat).

Dissertation Erlangen (1973)

15. Rosival, Vrobovsky and Selecky:

Toxikologia a farmakoboidynamika organofosforovich zlucenin, Bratislava 1959

(Zitat nach Kimmerle und Lorke, 1968)

16. Schrader G.:

Die Entwicklung neuer insektizider Phosphorsäure-Ester.

Weinheim/Bergstr.: Verlag Chemie, 1963

17. Süllmann E.:

Manometrische Methoden zur Untersuchung des Gewebestoffwechsels.

In: Handbuch der Physiologisch- und Pathologisch-Chemischen Analyse, hrsg. von K. Lang

und E. Lehnartz, Bd. VI A, Teil A. Berlin-Göttingen-Heidelberg-New York: Springer 1964

18. Whittaker M.:

The pseudocholinesterase variants. Differentiation by means of alkyl alcohols.

Acta genet. (Basel) 18, 325 (1968)

An dieser Stelle möchte ich dem emeritierten Direktor des Instituts für Rechtsmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg, Herrn Professor Dr. Dr. E. Weinig meinen aufrichtigen Dank aussprechen für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut.

Für die Übernahme des Koreferates und wertvolle Hinweise beim Formulieren dieser Arbeit gilt mein Dank Herrn Professor Dr. H.-B. Wuermeling.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, ihre ungewöhnlich große Hilfsbereitschaft, die zahlreichen Diskussionen und für den jederzeit freundlich erteilten Rat.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. Lorke, Leiter des Institutes für Toxikologie der Firma Bayer AG, für die Überlassung von reinem E 600.

Herrn Citz bin ich für seine Hilfe bei der graphischen Darstellung der Ergebnisse meiner Arbeit sehr verbunden.

Lebenslauf

Am 21. November 1947 wurde ich als erstes Kind der Eheleute Anna Megerle, geborene Langhans und Josef Megerle in Obernsees (Kreis Bayreuth) geboren.

In Bayreuth besuchte ich von 1954 bis 1958 die Volksschule, anschließend neun Jahre lang das Graf-Münster-Gymnasium, wo ich die Reifeprüfung ablegte.

Anschließend leistete ich von Oktober 1967 an 18 Monate lang meinen Wehrdienst ab.

Im Sommersemester 1969 begann ich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg mit dem Studium der Medizin. Hier bestand ich im März 1970 das Vorphysikum, im August 1971 das Physikum und im Februar 1975 das medizinische Staatsexamen.

Im Mai 1974 heiratete ich die Studienreferendarin Elfriede Goblirsch.

Druck HOGL ERLANGEN